



GJB6 geninde G11R mutasyonuna sahip Clouston sendromlu bir Türk aile

A Turkish family with Clouston syndrome caused by G11R mutation in GJB6

Zafer Yüksel, Özden Kutlay*, Kadri Karaer**

Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Genetik Polikliniği, Mersin, Türkiye

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara, Türkiye

Özet

Clouston tırnak distrofisi ve saç tutulumu ile giden otozomal dominant geçişli bir ektodermal displazidir (OMIM #129500). Hücreler arası bağlantı görevi yapan gap junction yapısında yer alan konneksin ailesinin bir üyesi olan konneksin 30'u (Cx30) kodlayan GJB6 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Otuz yaşında bir kadın ve üç yaşındaki kızında Clouston sendromu (CS) tanısı kondu. Aile bireyleri tarandığında otozomal dominant kalıtımla uyumlu olacak şekilde 7 bireyin daha aynı kliniğe sahip olduğu görüldü. Hastalık oluşturu heterozigot c.31G>A (p.G11R) mutasyonu Sanger dizileme yöntemi kullanılarak GJB6 geninin 5. ekzonunda saptandı. Daha önce farklı toplumlarda CS'li hastalarda tanımlanan bu mutasyon Türk ailede ilk kez bildirilmektedir. Ek olarak indeks olguda gözlenen kardiyak arrest ve sinüs bradikardisi gibi kardiyak ileti sorunlarının Cx30 ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. (Türkderm 2015; 49: 164-6)

Anahtar Kelimeler: Clouston sendromu, GJB6, G11R, Cx30, Türk, kalp hızı

Summary

Clouston syndrome (CS) is an ectodermal dysplasia characterized by nail dystrophy and hair defects and inherited in an autosomal dominant trait (OMIM #129500). It is caused by the mutations in GJB6 gene which is encoding connexin 30 (Cx30), a member of connexin family and included in the structure of gap junctions serving in intercellular interactions. In this paper, we present a 30-year-old mother and her 3-year-old daughter diagnosed with CS. Seven more family members were also diagnosed as having CS compatible with autosomal dominant trait. The disease causing heterozygous mutation c.31G>A (p.G11R) was found by Sanger sequencing in exon 5 of GJB6. The latter mutation has been reported in several different populations, however, yet it is reported for the first time in a Turkish family. Additionally, it is suggested that the history of cardiac conduction problems, such as cardiac arrest and sinus bradycardia might be related with mutant Cx30. (Turkderm 2015; 49: 164-6)

Key Words: Clouston syndrome, GJB6, G11R, Cx30, Turkish, heart rate

Giriş

Clouston sendromu (CS) ilk kez 1929'da Clouston tarafından tanımlanan tırnak distrofisi, saç bozuklukları ve palmoplantar hiperkeratozis ile karakterize otozomal dominant geçişli bir ektodermal displazidir¹. Ektodermal displaziler ile ilgili yapılan güncel klinik sınıflandırmaya göre sadece deri, kıl ve tırnak tutulumu şeklinde seyreden CS'de dişlerin ve ter bezlerinin etkilenmediği gözlenmiştir². CS'de seyrek saç ve

displastik tırnaklar hayatın erken döneminde görülmektedir. Süt çocukluğu çağına saç tel benzeri görünümde, kırılğan, yamalı görünüme sahip ve açık renklidir; ilerleyici saç kaybı ergenlik ile birlikte total alopesiye yol açabilir. Tırnaklar erken çocukluk döneminde süt beyazı olabilir, daha sonra hipoplastik ve deforme olma eğiliminde olan distrofik, kalın bir biçime dönüşür ve distalde tırnak yatağından ayrılır. Palmoplantar keratoderma çocukluk çağına ortaya çıkabilir ve yaşla birlikte ciddiyeti artar. Otozomal dominant kalıtımda

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zafer Yüksel, Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Genetik Polikliniği, Mersin, Türkiye
Tel.: +90 555 631 82 68 E-posta: zafush@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 10.12.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.01.2015

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

gözlenebilen değişken ifade özelliğinden dolayı klinik seyir aynı aile içinde bile oldukça değişiklik gösterebilmektedir. Ektodermal displazilerdeki patojenik mekanizmalar göz önünde bulundurularak yapılan sınıflandırmaya göre iki grup tanımlanmıştır: Grup 1 ve grup 2. grup 2'de yer alan hastalıklarda ektoderm ve mezenkim arasındaki etkileşimler ve epidermal türevlerinin farklılaşması normal iken doku homeostazında ve büyümesinde rol alan hücre zarındaki yapısal proteinlerde anormallikler mevcuttur böylelikle displazi ektoderm türevlerinde oluşmaktadır³. CS'nin hücre-hücre iletişimi ve sinyal iletiminde yer alan konneksin 30 (Cx30/gap junction (GJ) protein $\beta 6$) proteinini kodlayan *GJB6* genindeki mutasyonlardan kaynaklandığının ortaya konması sebebiyle grup 2'ye dahil edilmiştir⁴. Bu yazıda CS tanısı konan anne ve kızından yola çıkılarak ailedeki hastalık oluşturu mutasyon tanımlanmış ve söz konusu mutasyon ilk kez bir Türk ailede rapor edilmiştir.

Olgu Sunumu

Otuz yaşındaki kadın olgu, saçının ve kaşının olmaması şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde saçlarının dağınık, kırılkan ve seyrek olduğu, kirpiklerinin kısa olduğu, kaşlarının olmadığı, el ve ayak tırnaklarının distrofik olduğu tespit edildi (Resim 1a). Hastanın 3 yaşındaki kız çocuğunda saçların normal, el tırnaklarının ise hipoplazik olduğu saptandı (Resim 1b). Olguda ve kızında diş yapısının ve terlemenin normal olduğu ek olarak palmoplantar tutulumun olmadığı gözlemlendi. Öyküde olgunun eksploratif laparoskopi sonrasında kardiyak arreste girdiği ve resüsitasyon yapıldığı öğrenildi. Kardiyoloji konsültasyonu sonrasında ekokardiyografide (EKG) minimal triküspit ve pulmoner yetmezlik tespit edildi. EKG'de sinüs bradikardisi olması üzerine holter EKG ile 24 saat süre ile izlenen hastanın sonuçları normal olarak değerlendirildi.

Olgudan yapılan kromozom analizinde normal karyotipe sahip olduğu rapor edildi, periferik kandan izole edilen DNA örneğinde ise *GJB6* genine yönelik Sanger dizileme yöntemi ile 5. ekzonda heterozigot durumda yanlış anlamalı bir mutasyon saptandı: c.31G>A (p.G11R) (Resim 2).

Aile ağacında indeks olguya benzer şekilde tırnak distrofisi ve hipotriközis şeklinde bulgu veren bireylerde (III.3, IV.4, IV.5, III.4, II.2 ve II.3) aynı mutasyonun segregasyonu teyit edildi. İndeks olgunun dedesinde (I.1) benzer fenotip olduğu tarif edildi ancak örnek almak mümkün olmadığı için mutasyon analizi yapılamadı (Resim 3).

Tartışma

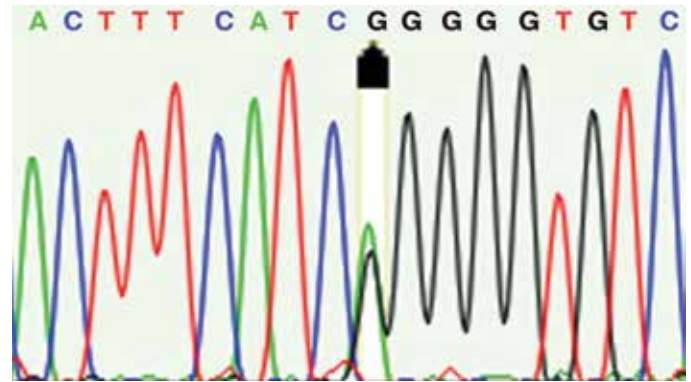
CS tırnak distrofisi olmazsa olmazdır, hatta olguların %30 kadarında sadece tırnak tutulumu bulunmaktadır⁵. Olgunun kızında 3 yaşında iken sadece tırnak bulgusu olması bu durumu destekler niteliktedir. Gap junction proteini $\beta 6$ 'yı (Cx30) kodlayan *GJB6* geninde, bugüne kadar hastalık oluşturu etkiye sahip dört mutasyon tanımlanmıştır: G11R, A88V, V37E ve D50N^{4,6,7}. Bu mutasyonlardan G11R Fransız, Fransız-Kanadalı, Afrikalı, İspanyol, İskoç-İrlandalı ve Çinlilerde tanımlanmıştır^{4,8}. Burada tanımlanan G11R mutasyonu ilk kez bir Türk ailede bildirilmektedir. G11R ve A88V mutasyonlarının Pakiönüşya Konjenita (PK) kliniği ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir⁹. Olgumuz G11R mutasyonuna sahip olmasına rağmen PK kliniği ile uyumlu olarak değerlendirilmemiştir. Genotip-fenotip korelasyonuna örnek

olarak G11R mutasyonunun sadece kıl ve tırnak tutulumu ile bulgu verdiği Çinli bir aile bildirilmiştir¹⁰. Olgumuz ve ailesindeki etkilenmiş diğer bireylerde palmoplantar tutulumun olmadığı, tutulumun kıl ve tırnak ile sınırlı kaldığı gözlemlenmiştir. Olgumuzda da gösterilen G11R mutasyonunun sadece kıl ve tırnak tutulumu gösteren bir fenotipe yol açtığı literatürdeki bilgileri destekler niteliktedir.

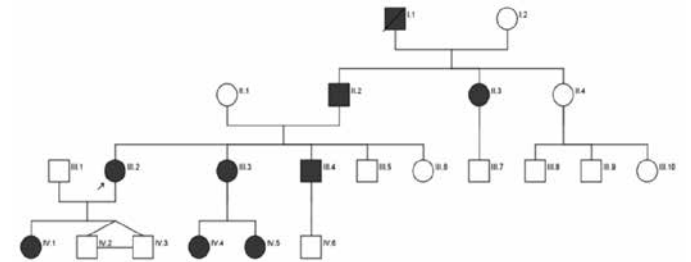
Olgumuzda eksploratif laparoskopi sonrası meydana gelen kardiyak arrest ve EKG'de sinüs bradikardisi tespit edilmesi GJ'de yer alan bir protein olan ve kalpte uyarı iletiminde önemli role sahip olan konneksin proteinlerine dikkatimizi çekmiş ve mutasyona uğramış bulunan *GJB6*'nın kodladığı Cx30 proteininin bu durum ile ilişkisinin olup



Resim 1. (a) İndeks olgunun saç, kaş ve kirpik tutulumu, el ve ayak tırnaklarında kalınlaşma ve sarı renk değişimi, ayak tırnaklarında hipoplazik görünüm; dişler normal (b) İndeksin kızında saçlar normal, tırnaklarda hipoplazi



Resim 2. *GJB6* geninin 5. eksonunda 8.-13. kodona denk gelen DNA dizisi. İmleç G11R aminoasit değişimine neden olan heterozigot yanlış anlamalı mutasyonu (c.31G>A) göstermektedir



Resim 3. Otozomal dominant kalıtım gösteren aile ağacı. Roma rakamları nesilleri, yanlarındaki rakamlar bireyleri, ok işareti indeks olguyu (III.2) belirtmektedir

olmadığı sorusunu akla getirmiştir.

Her bir GJ biri bir hücreden diğeri komşu hücreden olmak üzere iki konneksandan meydana gelmekte ve her bir konneksan da altı konneksin proteininden oluşmaktadır. Konneksin alt üniteleri homotipik ve heterotipik olabilmektedir¹¹. Fare kalbinde ifade bulan konneksin proteinleri Cx30, Cx30.2, Cx40, Cx43 ve Cx45'dir^{12,13}. Cx30 ve Cx30.2 farelerde sinoatriyal nod merkezinde ifade bulmakta, hız ayarlamada aktivitesi ve kalp hızının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır^{12,14}. Cx30 proteininin farelerde ve insanlarda %96 homolojiye sahip olduğu gösterilmiştir¹⁵. Common JE ve ark. yaptığı çalışmada *G11R* mutant Cx30'un plazma membranına ulaşmasında aksaklık ve sonucunda da fonksiyonel GJ oluşumunun engellendiğini göstermiştir¹⁶. Essenfelder GM ve ark. *G11R* mutasyonunun konneksin fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirdikleri bir diğere çalışmada, mutant Cx30'da hücre dışına ATP akımı oluşturan fonksiyon kazanımı şeklinde bir özellik gözlenmiştir. ATP'deki bu artışın, parakrin iletim yolu ile çoğalmayı ve keratinosit farklılaşmasını kontrol eden epidermal faktörlerde değişiklik yaparak CS fenotipine yol açan patofizyolojik süreçlerde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür¹⁷. Common JE ve ark.'nın ve Essenfelder ve ark.'nın çalışmaları *G11R* mutant Cx30'un GJ oluşumunda bir aksaklığa yol açtığı ortaya konmuştur ancak bunun olgumuzdaki kardiyak arrest ve sinüs bradikardisi ile ilişkisinin ne olduğunun ortaya konabilmesi için kalp ileti sistemindeki hücrelerde oluşturulacak *G11R* mutant Cx30 modellerini içeren fonksiyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bütün bu iddialarımızdan bağımsız olarak anesteziden sonra meydana gelmiş olan kardiyak arrestin anestezik uygulamalara bağlı olabileceği, EKG'de sinüs bradikardisinin rastlantısal olarak karşımıza çıkması olabileceği de ihtimal dahilindedir. Bu durumu destekler şekilde ailede *G11R* mutasyonuna sahip kişilerden kardiyak ileti sorununa sahip biri tariflenmemiştir.

Sonuç

Olgumuz ve ailesi CS sendromunun tipik tutulumu olan tırnak distrofisi ve hipotrikozis bulgularını göstermektedir. Bunun yanında *GJB6* mutasyonu (*G11R*) tanımlanmış CS'li ilk Türk aile olması sebebiyle sunulması uygun görülmüştür. *GJB6* geninin kodladığı Cx30 proteininin dahil olduğu konneksin ailesinin GJ'lerdeki önemi ve olası kardiyak etkileri üzerinde fikirler doğurması bakımından olgumuzun kardiyak arrest öyküsü ve sinüs bradikardisi de fonksiyonel analizlerin yapılması ihtiyacını ortaya koymuştur.

Teşekkür

Resim 3'de yer alan aile ağacı CeGaT (Center for Genomics and Transcriptomics, Tübingen, Almanya) şirketinin internetten ücretsiz olarak kullanıma sunduğu Pedigree Chart Designer® programı kullanılarak hazırlanmıştır (pedigree.cegat.de).

Konsept: Zafer Yüksel

Dizayn: Zafer Yüksel

Veri Toplama veya İşleme: Zafer Yüksel, Özden Kutlay, Kadri Karaer

Analiz veya Yorumlama: Zafer Yüksel, Özden Kutlay, Kadri Karaer

Literatür Arama: Zafer Yüksel

Yazan: Zafer Yüksel

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Clouston HR: A Hereditary Ectodermal Dystrophy. Can Med Assoc J 1929;21:18-31.
2. Pagnan NA, Visinoni AF: Update on ectodermal dysplasias clinical classification. Am J Med Genet A 2014;164:2415-23.
3. Garcia-Martin P, Hernandez-Martin A, Torrello A: Displasias ectodermicas: revision clinica y molecular. Actas Dermo-Sifiliograficas 2013;104:451-70.
4. Lamartine J, Munhoz Essenfelder G, Kibar Z, et al: Mutations in *GJB6* cause hidrotic ectodermal dysplasia. Nat Genet 2000;26:142-4.
5. Worobec-Victor SM, Bene-Bain MA, Shanker DB, Solomon LM: Pediatric dermatology. Ed. Hansen RC, Schachner LA. New York : Churchill Livingstone, 1988;328.
6. Smith FJ, Morley SM, McLean WH: A novel connexin 30 mutation in Clouston syndrome. J Invest Dermatol 2002;118:530-2.
7. Baris HN, Zlotogorski A, Peretz-Amit G, et al: A novel *GJB6* missense mutation in hidrotic ectodermal dysplasia 2 (Clouston syndrome) broadens its genotypic basis. Br J Dermatol 2008;159:1373-6.
8. Zhang XJ, Chen JJ, Yang S, et al: A mutation in the connexin 30 gene in Chinese Han patients with hidrotic ectodermal dysplasia. J Dermatol Sci 2003;32:11-7.
9. van Steensel MA, Jonkman MF, van Geel M, Steijnen PM, McLean WH, Smith FJ: Clouston syndrome can mimic pachyonychia congenita. J Invest Dermatol 2003;121:1035-8.
10. Chen N, Xu C, Han B, et al: *G11R* mutation in *GJB6* gene causes hidrotic ectodermal dysplasia involving only hair and nails in a Chinese family. J Dermatol 2010;37:559-61.
11. Lodish HF, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J: Molecular Cell Biology. 5th Edition. New York. W.H. Freeman and Company, 2004;230-1.
12. Boyett MR, Inada S, Yoo S, et al: Connexins in the sinoatrial and atrioventricular nodes. Adv Cardiol 2006;42:175-97.
13. Lin X, Gemel J, Glass A, Zemlin CW, Beyer EC, Veenstra RD: Connexin40 and connexin43 determine gating properties of atrial gap junction channels. J Mol Cell Cardiol 2010;48:238-45.
14. Gros D, Theveniau-Ruissy M, Bernard M, et al: Connexin 30 is expressed in the mouse sino-atrial node and modulates heart rate. Cardiovasc Res 2010;85:45-55.
15. Grifa A, Wagner CA, D'Ambrosio L, et al: Mutations in *GJB6* cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at *DFNA3* locus. Nat Genet 1999;23:16-8.
16. Common JE, Becker D, Di WL, Leigh IM, O'Toole EA, Kelsell DP: Functional studies of human skin disease- and deafness-associated connexin 30 mutations. Biochem Biophys Res Commun 2002;298:651-6.
17. Essenfelder GM, Bruzzone R, Lamartine J, et al: Connexin30 mutations responsible for hidrotic ectodermal dysplasia cause abnormal hemichannel activity. Hum Mol Genet 2004;13:1703-14.